



Nutrición Hospitalaria



Nutrigenética, nutrigenómica y dieta mediterránea: una nueva visión para la gastronomía

Nutrigenetics, nutrigenomics and Mediterranean diet: a new vision for gastronomy

Dolores Corella^{1,2}, Rocío Barragán^{1,2}, José M.^a Ordovás^{3,4,5} y Óscar Coltell^{2,6}

¹Unidad de Epidemiología Genética y Molecular. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Universidad de Valencia. Valencia, España. ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. ³Department of Cardiovascular Epidemiology and Population Genetics. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid, España. ⁴IMDEA Alimentación. Madrid, España. ⁵Nutrition and Genomics Laboratory. JM-USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University. Boston, Estados Unidos. ⁶Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos. Universitat Jaume I. Castellón, España

Resumen

Tanto la nutrigenética como la nutrigenómica son disciplinas dentro de la denominada genómica nutricional, que, en sentido amplio, proporciona el marco de integración de las distintas ómicas con las ciencias de la alimentación y nutrición.

Tras décadas de estudios nutrigenéticos y nutrigenómicos, se dispone de una cantidad relevante de conocimientos para plantear su aplicación en la denominada nutrición de precisión. Esta nueva disciplina plantea que hay que tener en cuenta las características particulares de la persona para proporcionar la mejor dieta para prevenir o tratar la enfermedad. Los marcadores ómicos se consideran relevantes en dicha personalización. Existen muchos alimentos, nutrientes y patrones de dieta que se han investigado en nutrigenética y nutrigenómica; entre ellos, podemos mencionar el patrón de dieta mediterránea.

A pesar de la heterogeneidad en la definición de dieta mediterránea, existen varios estudios que muestran que la dieta mediterránea puede interaccionar con el genoma, disminuyendo el riesgo de enfermedad en las personas genéticamente más susceptibles. Paralelamente, algunos estudios están mostrando los mecanismos por los que la dieta mediterránea puede ejercer este efecto protector. Conocer con más detalle la susceptibilidad genética, los mecanismos epigenéticos, la influencia del metaboloma y de otras ómicas puede ser relevante en gastronomía, entendida como la práctica del arte de elegir, cocinar y comer los alimentos.

Esta influencia ómica no solo podemos encontrarla en los fenotipos de salud-enfermedad, sino también en la percepción del sabor y del olor de los alimentos (las preferencias por determinadas comidas). Todo ello, bien integrado, puede contribuir al incremento del disfrute a la vez que se sigue una alimentación saludable.

Palabras clave:

Nutrigenética.
Nutrigenómica.
Genómica nutricional.
Dieta mediterránea.
Sabor. Nutrición de precisión.
Bioinformática.

Abstract

Both nutrigenetics and nutrigenomics are disciplines that form part of what is known as Nutritional Genomics, which, in the widest sense, provides the framework for integrating different omics with food and nutrition sciences.

After decades of nutrigenetic and nutrigenomic studies, there is a large enough amount of knowledge to consider its application in so-called precision nutrition. This new discipline seeks to take into account the particular characteristics of the individual in order to provide the best diet for preventing or treating a disease. Omic markers are considered to be of importance to that personalization. There are many foods, nutrients and dietary patterns that have been researched in nutrigenetics and nutrigenomics, including the Mediterranean Diet pattern.

Despite heterogeneity in defining the Mediterranean Diet, there are various studies that show that the Mediterranean Diet can interact with the genome, so reducing the risk of disease in the most genetically susceptible individuals. Likewise, several studies have recently been revealing the mechanisms through which the Mediterranean Diet may exercise this protective effect. Understanding genetic susceptibility, epigenetic mechanisms, the influence of the metabolome and other omics in more detail may be important in gastronomy, understood as the practice of selecting, cooking and eating food.

This omic influence can not only be found in health-disease phenotypes, but also in food taste and smell perception and preferences for certain dishes. Considering all of these together may contribute to an increase in enjoying and at the same time pursuing healthy eating.

Key words:

Nutrigenetics.
Nutrigenomics.
Nutritional genomics.
Mediterranean diet. Taste.
Precision nutrition.
Bioinformatics.

Correspondencia:

Dolores Corella. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia, España
e-mail: dolores.corella@uv.es

Corella D, Barragán R, Ordovás JM, Coltell Ó. Nutrigenética, nutrigenómica y dieta mediterránea: una nueva visión para la gastronomía. Nutr Hosp 2018;35(N.º Extra. 4):19-27

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2120>

INTRODUCCIÓN

La nutrigenética y la nutrigenómica son dos conceptos utilizados muchas veces como sinónimos para referirnos al estudio conjunto de la alimentación-nutrición con genómica y otras ciencias ómicas y su influencia en los distintos fenotipos de salud-enfermedad.

Sin embargo, desde un punto de vista más académico, existe una distinción entre ambos términos. Así, suele emplearse el concepto “nutrigenética” para referirnos a los estudios epidemiológicos en los que se analiza de manera estadística el distinto efecto de la dieta según el genotipo (1). Por su parte, “nutrigenómica” haría referencia a los estudios que intentarían explicar las bases moleculares mediante las cuales puede entenderse el efecto nutrigenético observado (2). Ambos conceptos son complementarios y entran en el marco de la disciplina genómica nutricional que los engloba (1,2).

Actualmente, los estudios de nutrigenética y nutrigenómica cobran especial relevancia en el ámbito de la nueva medicina de precisión (3). En esta nueva era de avance hacia la medicina de precisión, se propone adaptar las medidas preventivas y los tratamientos a las características particulares del individuo para optimizarlos más en lugar de aplicar la estrategia general de utilizar la misma recomendación para todos (3).

Entre los parámetros que se pretenden evaluar para adaptar las recomendaciones a las características del individuo, destacan los nuevos marcadores ómicos. Estos nuevos marcadores tanto genómicos como epigenómicos, transcriptómicos, metabolómicos y metagenómicos proporcionan información nueva y complementaria a las determinaciones clásicas. Para la aplicación de estos marcadores a la medicina de precisión todavía son necesarios más estudios, ya que se encuentran en una fase todavía preliminar de investigación.

Por analogía a la medicina de precisión, ha surgido el concepto de “nutrición de precisión” (4), que sería la disciplina que tendría en cuenta las características diferenciales del individuo (incluyendo marcadores ómicos) para aconsejar la mejor dieta para prevenir o tratar la enfermedad. Para la aplicación de la nutrición de precisión son necesarios los resultados de estudios previos de investigación en los que se analicen los datos ómicos y la dieta para evaluar su influencia en los distintos estados de salud-enfermedad. En este sentido, son necesarios estudios nutrigenéticos y nutrigenómicos previos que generen un conocimiento que proporcione un nivel suficiente de evidencia para su aplicación práctica (5).

A pesar de que desde los años noventa están realizándose muchos estudios de genómica nutricional, los resultados de dichos estudios son, en general, poco consistentes y es necesario aumentar el nivel de evidencia (5). A ello ha contribuido la gran heterogeneidad de diseños epidemiológicos y de poblaciones analizadas, así como la ausencia de estandarización en las variables principales a analizar y la gran complejidad de la dieta (4).

La dieta puede considerarse como un exposoma complejo en el que forman parte alimentos, nutrientes, componentes no nutritivos de los alimentos, grupos de alimentos, patrones de dieta, formas

de cocción, tiempo en el que se ingieren las comidas, número de comidas al día, etc. Por ello, no es extraño que los estudios de interacción gen-dieta realizados tengan un nivel de replicación bajo que limita su aplicación en nutrición de precisión. Además, muchos de ellos no han tenido en cuenta otras variables, como la edad y el sexo, que pueden ser fundamentales modulando los efectos.

Tampoco se han estudiado con detalle las modulaciones adicionales de los efectos de las interacciones gen-dieta por otras variables del estilo de vida, como la actividad física, el consumo de tabaco, el nivel socioeconómico, etc. Una vez conscientes de dicha complejidad, hay que mejorar el diseño de los estudios nutrigenéticos y nutrigenómicos para que proporcionen una información más generalizable (2).

En este sentido, más que estudiar interacciones con macronutrientes de la dieta, como ha sido una constante significativa en los últimos años, puede resultar más informativo analizar patrones completos de dieta. Entre los patrones de dieta, destaca por su especial interés la dieta mediterránea.

En este artículo revisaremos los principales estudios nutrigenéticos y nutrigenómicos que han analizado las ómicas y la dieta mediterránea en varios fenotipos de salud-enfermedad y comentaremos también las implicaciones que pueden tener estos resultados para aportar una nueva visión a la gastronomía.

DIETA MEDITERRÁNEA

La dieta mediterránea como patrón de consumo de alimentos típicos de los países del litoral mediterráneo tiene muchas definiciones. Varios artículos han revisado con detalle este concepto y sus características (6-9), y no es nuestro objetivo entrar en los detalles de estas diferencias. En general, el patrón de dieta mediterránea según algunos autores (10) se caracteriza por: a) un alto consumo de verduras, frutas, cereales, legumbres y frutos secos; b) un consumo relativamente alto en grasas no saturadas, principalmente aportadas por el aceite de oliva; c) un consumo moderado-alto de pescado; d) aves de corral y productos lácteos consumidos en cantidades moderadas; e) un bajo consumo de carnes rojas y productos cárnicos derivados; y f) un consumo moderado de alcohol, generalmente vino tinto. Es precisamente este punto de la inclusión o no del consumo moderado de alcohol en la definición de la dieta mediterránea el más conflictivo (11,12), ya que, debido a los riesgos que puede tener su consumo, sería mejor mantenerlo al margen de la definición de este patrón alimentario.

Para tratar de medir la adherencia al patrón de dieta mediterránea, varios investigadores, a través de preguntas o de la recopilación de información sobre alimentos o nutrientes típicos de la dieta mediterránea, han desarrollado índices o escalas que permiten obtener una puntuación que nos da información sobre si la persona sigue más o menos una dieta mediterránea.

Existen varios tipos de escalas con distinto cálculo y distinta complejidad, que, a su vez, añaden una nueva heterogeneidad en la medición del concepto “dieta mediterránea”. Entre estas esca-

las destaca la propuesta por Trichopoulou y cols. en 1995 (13), que posteriormente fue actualizada por el mismo grupo (14). Este índice, también llamado t-MED, tiene en cuenta nueve componentes de dieta mediterránea. En lugar de establecer varios valores fijos de la ingesta de alimentos y nutrientes como puntos de corte, utiliza medianas poblacionales específicas del sexo como los respectivos puntos de corte para cada componente. Se consideran seis componentes beneficiosos: alto consumo de verduras, frutas y frutos secos, legumbres, cereales sin procesar, pescado y una alta proporción de ácidos grasos monoinsaturados en relación a los ácidos grasos saturados. Además, hay dos componentes que se consideran dañinos y se califican de forma inversa: la carne y sus productos derivados. El alcohol es el último componente de la escala, en la que se otorga un punto para el consumo moderado de alcohol y cero puntos tanto para un consumo alto como para un consumo nulo. Una puntuación de nueve puntos representaría la mayor adherencia a la dieta mediterránea.

La mayor limitación de esta escala es que no representa un instrumento independiente, administrado por sí mismo, ya que es necesario conocer la ingesta total de la dieta y de alcohol para poder derivar el aporte de los ácidos grasos que se utilizan en el cociente.

El mismo grupo ha seguido modificando este índice con publicaciones posteriores que perfilaban las puntuaciones y los alimentos incluidos, pero en general ha seguido la misma línea de complejidad en su cálculo (15), a pesar de lo cual estos índices, en sus distintas versiones, han sido ampliamente utilizados en varias poblaciones para medir la adherencia a la dieta mediterránea.

Sin embargo, otros autores han desarrollado escalas más sencillas para simplificar los cálculos (8,16,17). Entre ellas, destaca por su rapidez, facilidad de administración y validez la escala de 14 puntos de adherencia a dieta mediterránea diseñada por los investigadores del estudio *Prevención con dieta mediterránea* (Predimed).

Esta escala (17) consta de 14 preguntas sobre consumo o no de alimentos típicos de la dieta mediterránea. Cuando el consumo del ítem correspondiente se adapta a la definición de dieta mediterránea, se puntúa con un uno; si el consumo no es el típico, se puntúa con un cero. En total, la máxima adherencia a la dieta mediterránea serían 14 puntos, y la mínima, cero puntos. No es necesario obtener datos de energía total, grasa consumida o alcohol total en la dieta para elaborar este índice, lo que contribuye a su facilidad de administración y a que ya haya sido validado en otros países (18).

Pueden encontrarse más detalles sobre las preguntas incluidas en la escala y su validación en la bibliografía (17).

EFFECTOS DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA SALUD E INTERACCIONES GEN-DIETA

En general, y a pesar de las limitaciones que genera la heterogeneidad en su definición, una mayor adherencia a la dieta mediterránea se ha relacionado con protección frente a distintas

enfermedades, en particular frente a las enfermedades cardiovasculares (19,20). Integrando múltiples estudios individuales para aumentar el tamaño de muestra al examinar los efectos de la dieta mediterránea, de manera global podemos referirnos a un reciente metaanálisis (21), incluyendo 13 metaanálisis de estudios observacionales y 16 metaanálisis de ensayos de intervención con dieta mediterránea, en los que se ha analizado en total a unas 12.800.000 personas y 37 fenotipos de salud. Este meta-análisis encontró que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asociaba en general con mayor protección frente a muchas de las enfermedades analizadas, en particular frente al total de enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, diabetes, incidencia global de cáncer y mortalidad total.

Para muchas de estas enfermedades y sus fenotipos intermedios, como concentraciones plasmáticas de lípidos, glucemia en ayunas, marcadores de inflamación, obesidad, etc., se han descrito varios genes y variantes genéticas que pueden ser relevantes, y que aumentan el riesgo de enfermedad de las personas portadoras de los alelos de riesgo (22-25). Por lo tanto, en el marco de la nueva nutrición de precisión es necesario disponer de datos sobre si los efectos de la dieta mediterránea son iguales para todos los individuos o existen determinados grupos que en función de sus variantes genéticas pueden tener un mayor o menor efecto protector de la dieta mediterránea para distintas enfermedades, incluyendo las alteraciones del metabolismo lipídico, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, obesidad, diabetes, determinados tipos de cáncer, etc. La mayoría de estos interrogantes todavía necesitan ser resueltos en estudios nutrigenéticos y nutrigenómicos en curso o en futura realización.

Aún son escasos los resultados que proceden de estudios en los que se hayan examinado interacciones gen-dieta con el patrón de dieta mediterránea, por lo que es necesario proseguir las investigaciones tanto con diseños observacionales como con estudios de intervención dietética con dieta mediterránea.

A pesar de que el nivel de evidencia todavía es bajo, sí que disponemos de resultados de estudios preliminares que han mostrado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea puede contrarrestar un mayor riesgo genético de fenotipo de enfermedad (tanto intermedios como finales) en distintos diseños de estudios epidemiológicos (26).

A modo de ejemplo, comentaremos algunas de las interacciones gen-dieta mediterránea que de manera pionera describió nuestro grupo de investigación, ya que revisar con detalle cada uno de los estudios publicados escapa de los objetivos de este trabajo.

INTERACCIONES GEN-ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA DETERMINANDO DISTINTOS FENOTIPOS

Para medir la adherencia a la dieta mediterránea, hemos utilizado la escala de 14 puntos del estudio Predimed (17). Los participantes que se han analizado para medir su adherencia a la dieta mediterránea, sus variantes genéticas y sus fenotipos

de riesgo cardiovascular son los más de 7000 participantes del estudio en la visita basal de los que se disponía de muestra para el análisis de laboratorio y de las demás variables. Las interacciones gen-dieta mediterránea en las que nos centraremos serán dos de las más relevantes, que se detallan seguidamente:

INTERACCIÓN CON LOS POLIMORFISMOS EN LOS GENES FTO (*FAT MASS AND OBESITY*) Y MC4R (*MELANOCORTIN 4 RECEPTOR*) DETERMINANDO EL RIESGO DE DIABETES

Los genes FTO y MC4R se consideran unos de los principales loci asociados con la obesidad común (22). Paralelamente, algunos estudios relacionaron también estos genes con un mayor riesgo de diabetes. Teniendo en cuenta la gran asociación que existe entre obesidad y diabetes, no estaba claro si estos genes incrementaban el riesgo de diabetes por mecanismos propios o era un efecto secundario a su asociación con la obesidad. En algunos estudios, la asociación con el riesgo de diabetes desaparecía tras controlar por obesidad, mientras que en otros se mantenía, aunque también existían estudios en los que no se asociaban con diabetes.

A pesar del gran número de estudios que se habían realizado para conocer la asociación de las principales variantes genéticas en dichos genes (FTO rs9939609 y MC4R-rs17782313) y el riesgo de diabetes, ninguno de ellos había examinado la modulación por la dieta. Nuestro estudio (27) fue el primero que investigó la influencia de la dieta mediterránea en los efectos de sus alelos de riesgo en diabetes tipo 2. Para ello, analizamos 7.052 participantes en el estudio Predimed a nivel basal utilizando una aproximación de casos y controles (3.430 casos de diabetes tipo 2 y 3.622 sujetos no diabéticos). Se consideraron dos grupos de adherencia a dieta mediterránea según la escala de 14-ítems Predimed (17) y la media de la población. Así, se consideró baja adherencia una puntuación inferior a 9 puntos y alta adherencia, una puntuación mayor o igual a 9 puntos. Se utilizaron modelos de ajuste multivariante que se ajustaron también por índice de masa corporal (IMC). Los polimorfismos se analizaron de manera independiente y también de manera combinada mediante el sumatorio de sus alelos de riesgo en forma de puntuación de riesgo genético, más conocida por sus siglas en inglés (GRS, *Genetic Risk Score*).

Para cada polimorfismo por separado, y también para su puntuación agregada, se observaron interacciones gen-dieta estadísticamente significativas (Tabla I). En una situación de baja adherencia a la dieta mediterránea, la variante alélica de riesgo de diabetes se asociaba significativamente con un mayor riesgo de diabetes. Sin embargo, la misma variante genética de riesgo, tanto del gen FTO como del MC4R o su combinación, perdía la asociación con un mayor riesgo de diabetes cuando la adherencia a la dieta mediterránea era alta.

Estos resultados fueron muy relevantes en su día y todavía están investigándose los mecanismos por los que esta interacción puede tener lugar. Nuestra hipótesis inicial estaba centrada en el

alto contenido en folato de la dieta mediterránea y su capacidad de actuar epigenéticamente en el gen FTO y MC4R induciendo metilaciones que alterarían su nivel de expresión (27). Sin embargo, esta hipótesis está todavía por confirmar.

INTERACCIÓN CON EL POLIMORFISMO MLXIPL (*MAX-LIKE PROTEIN X INTERACTING PROTEIN-LIKE*) DETERMINANDO EL RIESGO DE HIPERTRIGLICERIDEMIA

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y a ella contribuyen tanto factores genéticos como ambientales.

Nuestro grupo de investigación participó en un estudio de asociación de genoma completo, más conocido por sus siglas en inglés (GWAS), en el que propusimos el gen MLXIPL como un nuevo gen asociado con las concentraciones de triglicéridos en humanos (28). Este gen codifica la proteína de unión del elemento de respuesta a los carbohidratos (ChREBP). En nuestro GWAS, el polimorfismo que estudiamos fue el rs17145738. Posteriormente, se descubrió una variante funcional en dicho gen, que consiste en un cambio de aminoácido (el polimorfismo rs3812316, C771G, cambio de aminoácido Gln241His). La variante alélica menor estaría asociada con una menor funcionalidad del gen y menores concentraciones de triglicéridos plasmáticos, de manera consistente con lo observado en ratones deficientes en ChREBP.

Con el objetivo de analizar la influencia del polimorfismo rs3812316-MLXIP en una población mediterránea de alto riesgo cardiovascular, determinamos dicho polimorfismo en 7.166 participantes (3.055 hombres y 4.111 mujeres) en el estudio Predimed de manera basal y analizamos su asociación con las concentraciones de triglicéridos, obteniendo una fuerte asociación muy significativa con menores concentraciones de triglicéridos en los portadores del alelo menor ($p = 5,5 \times 10^{-5}$) y menor hipertrigliceridemia (*odds ratio*, OR, 0,73; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,63-0,85; $p = 1,4 \times 10^{-6}$ en portadores G frente a CC).

Posteriormente, estudiamos el efecto de la dieta mediterránea en tal asociación. Al igual que anteriormente, se consideró alta adherencia a la dieta mediterránea cuando la puntuación en la escala de 14 ítems era igual o superior a 9 puntos. Se encontró una interacción gen-dieta estadísticamente significativa sobre la hipertrigliceridemia (*p*-interacción: 0,025) que se mantuvo estadísticamente significativa después del ajuste multivariante.

La alta adherencia a la dieta mediterránea permitía ver claramente el efecto protector del alelo menor contra la hipertrigliceridemia (OR, 0,63, IC 95%, 0,51-0,77; $p = 8,6 \times 10^{-6}$). Sin embargo, cuando la adherencia a la dieta mediterránea era baja, se perdía el efecto protector sin alcanzar la significación estadística. En la tabla II se muestran con mayor detalle las estimaciones para dicha interacción, así como la homogeneidad del efecto en distintos estratos (como hombres y mujeres, diabéticos y no diabéticos), que añaden consistencia a la interacción.

Tabla I. Asociación entre los polimorfismos en los genes FTO, MC4R y la puntuación combinada (GRS de ambos) y diabetes tipo 2 en participantes del estudio Predimed

	Adherencia a la dieta mediterránea				
	Baja (< 9 puntos)		Alta (≥ 9 puntos)		p ² interacción
	OR	95% CI	OR	95% CI	Gen x ADM
<i>FTO-rs9939609 (n = 7.052)</i>					
TT	1,00	(referencia)	1,00	(referencia)	0,039
TA + AA	1,20	(1,03-1,40)	0,97	(0,85-1,12)	
	p ¹ = 0,020		p ¹ = 0,743		
<i>MC4R-rs17782313 (n = 7.019)</i>					
TT	1,00	(referencia)	1,00	(referencia)	0,009
TC + CC	1,17	(1,01-1,36)	0,89	(0,78-1,02)	
	p ¹ = 0,036		p ¹ = 0,102		
<i>GRS combinada</i>					
TT y TT (0)	1,00	(referencia)	1,00	(referencia)	
TA o TC (1)	1,27	(1,06-1,56)	0,89	(0,75-1,07)	
TA y TC o AA o CC (2)	1,29	(1,05-1,59)	0,96	(0,79-1,17)	
Otros (3 ó 4 variantes)	1,45	(1,09-1,92)	0,87	(0,69-1,13)	
	p ¹ = 0,024		p ¹ = 0,513		

Análisis de regresión logística estratificado multivariante* según la adherencia a la dieta mediterránea (ADM).

*: Modelos ajustados por sexo, edad, centro, consumo total de energía, actividad física e IMC.

p¹: valor p obtenido para el efecto global del polimorfismo en los modelos de regresión logística multivariante.

p²: valor de p para el término de interacción entre adherencia a la dieta mediterránea y el polimorfismo correspondiente en el modelo de regresión logística.

GRS: Genetic Risk Score (puntuación de riesgo genético).

Tabla adaptada de referencia (27).

Tabla II. Asociación entre el polimorfismo MLXIPL-rs3812316 (modelo dominante) y la hipertrigliceridemia dependiendo de la adherencia a la dieta mediterránea en los participantes Predimed y estratificado por sexo y diabetes

Estratos	Adherencia a la dieta mediterránea	
	Baja (< 9 puntos) OR (95% CI)*	Alta (≥ 9 puntos) OR (95% CI)*
<i>Total (n = 6.619)</i>		
Genotipos MLXIPL [†]	p = 0,248	p < 0,001
CC	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Portadores G	0,88 (0,70-1,10)	0,62 (0,50-0,77)
<i>Hombres (n = 2.829)</i>		
Genotipos MLXIPL [†]	p = 0,519	p = 0,006
CC	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Portadores G	0,89 (0,63-1,27)	0,65 (0,48-0,89)
<i>Mujeres (n = 3.790)</i>		
Genotipos MLXIPL [†]	p = 0,273	p = 0,001
CC	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Portadores G	0,85 (0,64-1,14)	0,62 (0,46-0,82)

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (Cont.). Asociación entre el polimorfismo MLXIPL-rs3812316 (modelo dominante) y la hipertrigliceridemia dependiendo de la adherencia a la dieta mediterránea en los participantes Predimed y estratificado por sexo y diabetes

Estratos	Adherencia a la dieta mediterránea	
	Baja (< 9 puntos) OR (95% CI)*	Alta (≥ 9 puntos) OR (95% CI)*
Genotipos MLXIPL [†]	p = 0,508	p = 0,001
CC	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Portadores G	0,90 (0,66-1,23)	0,59 (0,44-0,79)
<i>No diabéticos (n = 3.430)</i>		
Genotipos MLXIPL [†]	p = 0,247	p = 0,008
CC	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
Portadores G	0,83 (0,63-1,14)	0,67 (0,48-0,89)

Diabéticos Tipo 2 (n = 3.189)

*OR indica odds ratio y CI, intervalo de confianza.

[†]Valores del modelo y p ajustados por sexo, edad, centro, diabetes, fármacos, alcohol, tabaco, actividad física y consumo total de energía.

Tabla adaptada de la referencia (29).

INTERACCIONES GEN-DIETA MEDITERRÁNEA, OTRAS ÓMICAS, BIOINFORMÁTICA Y GASTRONOMÍA

Estos dos ejemplos de interacciones gen-dieta mediterránea ponen de manifiesto cómo la mayor adherencia a la dieta mediterránea puede neutralizar un mayor riesgo genético de diabetes tipo 2 en el caso de polimorfismos en los genes FTO y MC4R (27) o ser necesaria para que una variante genética ejerza su efecto protector frente a la hipertrigliceridemia en el caso del gen MLXIPL (29). Otras ómicas son necesarias para caracterizar los mecanismos moleculares que subyacen en estos efectos.

Sabemos que la dieta mediterránea influye en la expresión de genes, haciendo que se exprese más un perfil de genes más antiinflamatorios en células circulantes, tal como pudimos comprobar después de tres meses de intervención en una submuestra de participantes en el estudio Predimed en un análisis de transcriptoma completo (30). Aunque no disponemos de datos todavía para estos participantes, posiblemente en estos efectos influyan también mecanismos epigenómicos, como cambios de metilaciones en el ADN, modificación de histonas o regulación de ARN no codificantes, fundamentalmente los denominados microARN, que son unos ARN de muy pequeño tamaño (unas 20-25 pb) y que son capaces de influir en la expresión de genes uniéndose al ARN mensajero complementario (31,32). Paralelamente, la metabolómica (33) puede proporcionarnos información adicional de los perfiles de metabolitos que se generan con una mayor o menor adherencia a la dieta mediterránea en personas con las variantes alélicas para los polimorfismos estudiados, contribuyendo así a aumentar el conocimiento de la observación nutrigenética inicial.

Con la integración de varias ómicas, los conocimientos que deriven sobre los efectos de la dieta mediterránea serán más completos, tal como propusimos para explicar los efectos de otra interacción observada entre la dieta mediterránea y el polimor-

fismo en el gen TCF7L2 en las concentraciones plasmáticas de glucosa y otros fenotipos cardiovasculares (34). En los próximos años asistiremos a nuevos hallazgos de interacciones entre el genoma y la dieta mediterránea determinando distintos fenotipos. Estas interacciones implicarán el uso de decenas o centenares de variantes genéticas agrupadas en forma de puntuaciones de riesgo genético para analizar su contribución conjunta, ya que el coste del genotipado será progresivamente menor y la tecnología nos permite analizar centenares de miles o millones de variantes genéticas en los chips de genotipado al mismo tiempo que está extendiéndose el uso de la secuenciación de nueva generación (35). Todo ello contribuirá a que sea necesario utilizar modelos computacionales avanzados para poder analizar e integrar toda la información generada, al mismo tiempo que serán necesarios conocimientos bioinformáticos más especializados, tanto para comprender mejor las rutas metabólicas mecanísticamente implicadas como para poder gestionar el conocimiento generado y sus aplicaciones prácticas (36,37).

En estas aplicaciones prácticas de las recomendaciones más personalizadas para prevenir o tratar la enfermedad según el genoma y otras ómicas, será muy relevante la gastronomía, entendida como la práctica en el arte de elegir, cocinar y comer los alimentos, ya que ayudará a que cada persona pueda seguir mejor la dieta más específica según sus variantes genéticas para modular el riesgo de enfermedad. Por ejemplo, en el caso de personas con las variantes alélicas de los genes FTO, MC4R y MLXIPL, los resultados de nuestros estudios parecen indicar que su riesgo de diabetes y de hipertrigliceridemia será menor con una mayor adherencia a la dieta mediterránea (27,29).

La gastronomía puede ayudar a seleccionar los mejores alimentos y a combinarlos en platos más personalizados, cocinándolos de la manera más adecuada para conseguir el máximo patrón de dieta mediterránea en menús personalizados para favorecer el cumplimiento de la adherencia. Esto requiere una gran capacidad

de innovación para adaptarse a esta y a otras personalizaciones, pero también es una excelente oportunidad (38), ya que no solo hay que entender la nutrición de precisión para prevenir o tratar la enfermedad, sino también desde un punto de vista más holístico, centrada en la salud positiva. La nutrición de precisión puede tener aplicaciones importantes para retrasar el envejecimiento (39) o mejorar la calidad de vida, ya que los resultados de varios estudios ómicos están aportando datos para su aplicación en este sentido.

DISFRUTANDO EL SABOR: OTRO COMPONENTE EN LA NUTRICIÓN DE PRECISIÓN Y GASTRONOMÍA

Para finalizar, y siendo conscientes de las limitaciones de espacio, no queremos dejar de mencionar la relación entre genómica y percepción del sabor (40). Esto condiciona que unas personas perciban mejor unos sabores que otros y que se inclinen por el consumo preferente de determinados alimentos (41). A la vez, puede condicionar que pueda disfrutarse más de las experiencias gastronómicas si están más adaptadas a las características sensoriales de cada persona, un punto también importante y que hay que tener en cuenta en el diseño de dietas en la nutrición de precisión.

Se sabe que la elección de alimentos está determinada por necesidades nutritivas y psicológicas, además de por influencias socioculturales, como las propias experiencias individuales, el coste de los alimentos o la percepción de los beneficios para la salud. Pero algunas personas no valoran tanto el hecho de comer sano, sino que una de las propiedades más importantes a la hora de elegir un alimento son las características organolépticas, fundamentalmente el sabor.

Los sabores actualmente reconocidos son dulce, salado, amargo, ácido y umami, y se estudia la aceptación del sabor graso. De manera importante, se sabe que no todas las personas perciben cada sabor de la misma manera. Existe una gran variabilidad poblacional que se asemeja a una función *gaussiana*, con un porcentaje importante de población que no es capaz de percibir un sabor en una concentración que la mayoría de la población lo percibe, y otro porcentaje que lo percibe de manera extrema a la misma concentración.

Estas variaciones en la percepción del sabor han sido asociadas al rechazo o la preferencia por los alimentos consumidos. Así, es muy conocida la relación entre una mayor percepción de sabor amargo y el rechazo a los alimentos amargos, como endivias, brócoli, espinacas, acelgas, aceite de oliva con muchos polifenoles, etc. (42,43); en este caso, todos ellos alimentos clave de la dieta mediterránea. También se ha descrito una relación entre la mayor o menor percepción del sabor umami (denominado el quinto sabor o sabor sabroso) y el consumo de carnes, quesos curados, champiñones, tomates y otras verduras que poseen este sabor (44), así como relaciones entre la capacidad de percibir el sabor dulce con el consumo de azúcares, hábitos de comida compulsivos, etc. (45).

En la actualidad, esta es un área de especial desarrollo y de especial interés en nutrición de precisión. Sin embargo, una limitación es que los estudios que realizan tests de percepción del sabor suelen hacerse con pocos participantes, ya que la medida de la percepción del sabor requiere catar un número importante de sustancias a distintas concentraciones y la valoración de la percepción del sabor en escalas específicas, lo que dificulta su realización en los grandes estudios epidemiológicos. Para paliar esta limitación, y teniendo en cuenta que la percepción de los sabores se sabe que tiene un importante componente genético (40,41,46), están estudiándose polimorfismos en distintos genes como indicadores de la percepción del sabor a través de los denominados estudios de randomización mendeliana (41).

Los genes que mejor se conocen son los que determinan la percepción del sabor amargo (40). Para los otros sabores, todavía hay que investigar más, y nuestro grupo está realizando estudios de asociación de genoma completo para descubrir nuevos genes relacionados, ya que no existen prácticamente estudios de este tipo. En los próximos años, asistiremos a nuevas identificaciones y avances en la genética y epigenética del sabor.

Aunque no es el objetivo de esta revisión profundizar en los genes hasta ahora conocidos relacionados con la percepción de los distintos sabores, sí que nombraremos los más caracterizados. El gen TAS2R38 es el más importante explicando la variabilidad en la percepción del sabor amargo (40). Se han sido identificado tres polimorfismos del gen TAS2R38 localizados en los pares de bases 145 (C → G), 785 (C → T) y 886 (C → T), dando como resultado sustituciones de 3 aminoácidos en los codones P49A (prolina → alanina), A262V (alanina → valina) y V296I (valina → isoleucina). Estas 3 variaciones son heredadas, dando lugar a la versión catadora PAV (prolina, alanina, valina) o a la no catadora AVI (alanina, valina, isoleucina) del sabor amargo.

El sabor dulce tiene una genética más compleja y el porcentaje de variabilidad explicado todavía es bajo. Se sabe que el sabor dulce es mediado por un dímero formado por los genes TAS1R2 + TAS1R3. Uno de los polimorfismos más relevantes es el TAS1R2-rs35874116 (Ile191Val) (41). Para el sabor umami se han descrito varios polimorfismos relevantes en los genes TAS1R1 y TAS1R3 (46). Los genes que determinan la percepción de los sabores salado y ácido son los menos conocidos (40).

La importancia de la percepción del sabor radica en que puede actuarse sobre ella y modificar los platos para conseguir aceptación de determinados alimentos. Así, se ha comprobado que puede reducirse el consumo de carne roja (y, por tanto, aumentar el nivel de adherencia a la dieta mediterránea) añadiendo una cantidad importante de champiñones al plato, ya que estos vegetales son ricos en sabor umami, que es el sabor típico que también se percibe en la carne (47).

Paralelamente, mediante la combinación de técnicas de cocción y de la utilización de las especias más adecuadas, puede disminuirse la percepción del sabor amargo de algunas verduras (como espinacas, acelgas, brócoli, endivias...), favoreciendo su mayor aceptación y consumo, tal como ha concluido un reciente estudio realizado en Estados Unidos (48), en el que testaban la aceptación de distintas verduras sin sazonar y sazonadas con las especias adecuadas para mejorar su sabor.

Conociendo mejor las bases genéticas de la percepción de los distintos sabores podremos entender mejor las preferencias alimentarias y el rechazo a comer distintos tipos de alimentos. Por su parte, la gastronomía puede ayudar a mejorar el consumo de los alimentos más saludables haciéndolos más apetecibles para cada persona según su percepción del sabor, e incluso del olor y de las texturas. Un ejemplo de estas actuaciones basadas en el sabor es la corriente que existe actualmente en Estados Unidos denominada Flexitarian Flip™ (49), que consiste en intentar que la población consuma más verduras pasando de una alimentación muy rica en productos cárnicos a otra alimentación más rica en verduras. Para ello tienen en cuenta las preferencias de sabor de las personas y adaptan los platos combinando carnes con gran cantidad de verduras con los sabores preferidos por el consumidor, mejorando así el consumo de estos platos combinados y personalizados para cada persona, que, a su vez, contribuyen a aumentar el consumo de verduras y a disminuir el consumo de carnes, consiguiendo una alimentación un poco más saludable.

CONCLUSIONES

La nutrigenética y la nutrigenómica han contribuido al conocimiento de las diferencias interindividuales a la respuesta a la dieta, así como a conocer que la dieta en general y la dieta mediterránea en particular pueden contrarrestar la susceptibilidad genética al mayor riesgo de enfermedad. En general, una mayor adherencia a la dieta mediterránea se ha mostrado positiva para disminuir el riesgo de obesidad, dislipemias, diabetes y otros factores cardiovasculares de riesgo en los estudios iniciales. Sin embargo, todavía son necesarios más estudios en los que se integren varias ómicas para trasladar estos resultados de investigación a su aplicación en nutrición de precisión.

Teniendo en cuenta que las preferencias de la persona van a ser muy relevantes en la nutrición personalizada, y que la percepción del sabor condiciona mucho los alimentos consumidos, son necesarios más estudios sobre la genética de la percepción del sabor y sobre cómo la gastronomía, a través de distintas formas de cocinado, empleo de especias y otras tecnologías culinarias, puede mejorar la percepción del sabor de los alimentos, que se incrementa el consumo de verduras y, en general, el de otros alimentos del patrón mediterráneo saludable en personas que lo precisen por sus particularidades características genéticas, contribuyendo también a aumentar el placer y el disfrute de la comida.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los siguientes proyectos: "PI16/00366" (ISCIII y FEDER), PROMETEO/2017/017 (Generalitat Valenciana), SAF2016-80532-R (MINECO), P1-1B2013-54 y COGRUP/2016/06, de la Universitat Jaume I, CIBEROBN y Fundació La Marato-TV3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ordovás JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:71-118.
2. Corella D, Ordovás JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:637-51.
3. Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annu Rev Public Health* 2018 [in press].
4. De Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2017;9. pii: E913.
5. Corella D, Coltell O, Mattingley G, Sorlí JV, Ordovás JM. Utilizing nutritional genomics to tailor diets for the prevention of cardiovascular disease: a guide for upcoming studies and implementations. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:495-513.
6. Trichopoulou A. Mediterranean diet: the past and the present. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11(4 Suppl.):1-4.
7. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006;9:132-46.
8. D'Alessandro A, De Pergola G. The Mediterranean Diet: its definition and evaluation of a priori dietary indexes in primary cardiovascular prevention. *Int J Food Sci Nutr* 2018;1-13 [in press]. DOI: 10.1080/09637486.2017.1417978
9. Corella D, Coltell O, Macián F, Ordovás JM. Advances in Understanding the Molecular Basis of the Mediterranean Diet Effect. *Annu Rev Food Sci* 2018;8 [in press].
10. Estruch R, Salas-Salvadó J. "Towards an even healthier Mediterranean diet". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1163-6.
11. D'Alessandro A, De Pergola G. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: A Critical Evaluation of A Priori Dietary Indexes. *Nutrients* 2015;7:7863-88.
12. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14:2274-84.
13. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-2608.
14. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330:991.
15. Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:381-90.
16. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004;7:931-5.
17. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011;141:1140-5.
18. Hebestreit K, Yahiaoui-Doktor M, Engel C, Vetter W, Siniatchkin M, Erickson N, et al. Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer* 2017;17:341.
19. Shen J, Wilmut KA, Ghasemzadeh N, Molloy DL, Burkman G, Mekonnen G, et al. Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. *Annu Rev Nutr* 2015;35:425-49.
20. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491-500.
21. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:30-43.
22. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382:740-57.
23. Gaulton KJ. Mechanisms of Type 2 Diabetes Risk Loci. *Curr Diab Rep* 2017;17:72.
24. Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell* 2012;148:1242-57.
25. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011;52:189-206.
26. Fitó M, Melerand O, Martínez JA, Toledo E, Carpené C, Corella D. Advances in Integrating Traditional and Omic Biomarkers When Analyzing the Effects of the Mediterranean Diet Intervention in Cardiovascular Prevention. *Int J Mol Sci* 2016;17. pii: E1469.
27. Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet,

- being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:137.
28. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surtt A, Burtt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet* 2008;40:189-97.
 29. Ortega-Azorin C, Sorlí JV, Estruch R, Asensio EM, Coltell O, González JL, et al. Amino acid change in the carbohydrate response element binding protein is associated with lower triglycerides and myocardial infarction incidence depending on level of adherence to the Mediterranean diet in the PREDIMED trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:49-58.
 30. Castañer O, Corella D, Covas MI, Sorlí JV, Subirana I, Flores-Mateo G, et al. In vivo transcriptomic profile after a Mediterranean diet in high-cardiovascular risk patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;98:845-53.
 31. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *J Nutr Biochem* 2017;54:1-10.
 32. Mazzio EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics* 2012;7:119-30.
 33. O'Donovan CB, Walsh MC, Nugent AP, McNulty B, Walton J, Flynn A, et al. Use of metabotyping for the delivery of personalised nutrition. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:377-85.
 34. Corella D, Ordovas JM. How does the Mediterranean diet promote cardiovascular health? Current progress toward molecular mechanisms: gene-diet interactions at the genomic, transcriptomic, and epigenomic levels provide novel insights into new mechanisms. *Bioessays* 2014;36:526-37.
 35. Rabbani B, Nakaoka H, Akhondzadeh S, Tekin M, Mahdih N. Next generation sequencing: implications in personalized medicine and pharmacogenomics. *Mol Biosyst.* 2016;12:1818-30.
 36. Azad RK, Shulaev V. Metabolomics technology and bioinformatics for precision medicine. *Brief Bioinform* 2018. DOI: 10.1093/bib/bbx170
 37. Vitali F, Li Q, Schissler AG, Berghout J, Kenost C, Lussier YA. Developing a 'personalome' for precision medicine: emerging methods that compute interpretable effect sizes from single-subject transcriptomes. *Brief Bioinform* 2017. DOI: 10.1093/bib/bbx149
 38. Fink TMA, Reeves M, Palma R, Farr RS. Serendipity and strategy in rapid innovation. *Nat Commun* 2017;8:2002.
 39. Corella D, Ordovas JM. Aging and cardiovascular diseases: the role of gene-diet interactions. *Ageing Res Rev* 2014;18:53-73.
 40. Bachmanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr* 2007;27:389-414.
 41. Garcia-Bailo B, Toguri C, Eny KM, El-Sohemy A. Genetic variation in taste and its influence on food selection. *OMICS* 2009;13:69-80.
 42. Cox DN, Melo L, Zabaras D, Delahunty CM. Acceptance of health-promoting Brassica vegetables: the influence of taste perception, information and attitudes. *Public Health Nutr* 2012;15:1474-82.
 43. Dinehart ME, Hayes JE, Bartoshuk LM, Lanier SL, Duffy VB. Bitter taste markers explain variability in vegetable sweetness, bitterness, and intake. *Physiol Behav* 2006;87:304-13.
 44. Kubota M, Toda C, Nagai-Moriyama A. Relationship between umami taste acuity with sweet or bitter taste acuity and food selection in Japanese women university students. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27:107-12.
 45. Goodman EL, Breithaupt L, Watson HJ, Peat CM, Baker JH, Bulik CM, Brownley KA. Sweet taste preference in binge-eating disorder: A preliminary investigation. *Eat Behav* 2017;28:8-15.
 46. Bachmanov AA, Bosak NP, Glendinning JL, Inoue M, Li X, Manita S, et al. Genetics of Amino Acid Taste and Appetite. *Adv Nutr* 2016;7:806S-22S.
 47. Guinard JX, Myrdal Miller A, Mills K, Wong T, Lee SM, Sirimuangmoon C, et al. Consumer acceptance of dishes in which beef has been partially substituted with mushrooms and sodium has been reduced. *Appetite* 2016;105:449-59.
 48. Feng Y, Albiol Tapia M, Okada K, Castaneda Lazo NB, Chapman-Novakofski K, Phillips C, et al. Consumer Acceptance Comparison Between Seasoned and Unseasoned Vegetables. *J Food Sci* 2018. DOI: 10.1111/1750-3841
 49. Spencer M, Guinard JX. The Flexitarian Flip™: Testing the Modalities of Flavor as Sensory Strategies to Accomplish the Shift from Meat-Centered to Vegetable-Forward Mixed Dishes. *J Food Sci* 2018;83:175-87.